UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 52

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE D'UNE PHÉNYLBUTAZONE ASSOCIÉE A UN EXTRAIT DE RÉGLISSE DÉGLYCYRRHIZINISÉ (PR-22)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Juin 1961

par

FRANCIS MAURY

Membres du Jury

MM. **BROUSSY**, Président
RIEUNAU
BAZEX } Assesseurs
RUFFIE
DENARD Suppléant

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. LAPLANTE
35-37, RUE BORDA

1961

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE D'UNE PHÉNYLBUTAZONE ASSOCIÉE A UN EXTRAIT DE RÉGLISSE DÉGLYCYRHIZINISÉ (PR-22)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0047

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 52

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE D'UNE PHÉNYLBUTAZONE ASSOCIÉE A UN EXTRAIT DE RÉGLISSE DÉGLYCYRRHIZINISÉ (PR-22)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Juin 1961

par

FRANCIS MAURY

Membres du Jury

MM. **BROUSSY,** Président
RIEUNAU
BAZEX } Assesseurs
RUFFIE
DENARD Suppléant

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. LAPLANTE
35-37, RUE BORDA

1961

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES
ASSESSEUR ..... M. DELAS
Doyens honoraires ..... MM. GORSE
CALVET
LEFEBVRE
BRUSTIER
Professeurs Honoraires .. MM. RIBAUT
VALLOIS
CLERMONT
NANTA
DUCUING
TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale ..... MM. MERIEL
Clinique Médicale ..... GADRAT
Clinique Chirurgicale et gynécologie ..... FABRE P.
Clinique chirurgicale et du cancer ..... GRIMOUD
Clinique chirurgicale et infantile et orthopédie .. VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .. BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne ..... MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires ..... LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture ..... SOREL
Clinique neurologique et psychiâtrique ..... RISER
Clinique obstétricale ..... GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique ..... CADENAT E.
Clinique ophtalmologique. CALMETTES
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale ..... CALVET
Clinique traumatologique des membres ..... RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale ..... PONTONNIER
Anatomie ..... LAZORTHES
Anatomie appliquée ..... POULHES
Anatomie pathologique .. FABRE J.
Bactériologie, hygiène et médecine sociale ..... ANLRIEU
Chimie biologique ..... VALDIGUIE
Electro-radiologie ..... MARQUES
Embryologie générale .... BROUSSY
Histologie ..... BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..... DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail ..... PLANQUES
Médecine sociale ..... BONHOURE
Parasitologie ..... BOUISSET
Pathologie chirurgicale .. DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale .. SENDRAIL
Physico-chimie ..... AUVERGNAT
Physiologie ..... SOULA
Physiologie appliquée et pharmacologie ..... BAISSET
Physique biologique et médicale ..... BUGNARD
Propédeutique médicale .. GERAUD
Thérapeutique ..... DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée ..... MM. COULOUMA
Pathologie médicale ..... LAPORTE
Bactériologie ..... Mme ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie ..... MM. LAPORTE Y.
Biochimie médicale ..... DOUSTE-BLAZY
Physique médicale ..... BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique .. MM. BOUISSOU
Histologie et embryologie. PLANEL
Parasitologie ..... RUFFIE J.
Physiologie ..... MONTASTRUC
Rhumatologie ..... RUFFIE R.

AGREGES

Pathologie médicale ..... MM. MONNIER
— — RIBAUT
— — DELAUDE
— — CALAZEL
Pathologie chirurgicale .. ENJALBERT
— — FICAT
— — PASQUIE
— — SOUQUET
Médecine légale ..... GREZES-RUEFF
Odontostomatologie ..... CADENAT H.
Pédiatrie ..... BARDIER

AGREGES LIBRES

Anatomie ..... MM. THOMAS
Ophtalmologie ..... DEODATTI
O. R. L. ..... CLAUX
Pathologie chirurgicale .. DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie. DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle ..... MM. BOURBON
Chimie pharmaceutique .. BLANC
Histoire naturelle ..... DELAS
Matière médicale ..... VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie ..... CAUJOLLE
Pharmacie galénique .... STANISLAS

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... M. COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles ..... Mlle MEYNIER
— — M. ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie ..... MM. BREUILLAUD
Sciences physiques ..... PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal ..... M. ROCHE
Secrétaire ..... Mme LAFFONT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA MERE
A MON PARRAIN, A MA MARRAINE

A MES ONCLES ET TANTES

A MON COUSIN LE COLONEL MAVIEL, A MA COUSINE

Que je remercie pour leurs précieux conseils.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LUCIEN GOUT

Ancien Chef de Clinique chirurgicale de la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux de Carcassonne

Qui nous a toujours guidés dans nos études.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUSTAVE BARET

Ami fidèle de notre famille.

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUSSY

Professeur d'Embryologie
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

Avec nos sentiments les plus reconnaissants nous le prions d'agréer l'expression de notre profonde déférence.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIEUNAU

Professeur de Clinique traumatologique des membres
Chirurgien des Hôpitaux

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter de siéger à notre jury de thèse.

Nous voulons lui exprimer ici notre reconnaissance pour l'enseignement agréable, vivant et pratique qu'il nous a toujours prodigué tant à la Faculté qu'à l'Hôpital.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAZEX

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Dermato-vénérologue des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de siéger au jury de cette thèse.

Son précieux enseignement restera pour nous un souvenir durable.

Qu'il veuille bien accepter ici l'expression de notre bien sincère gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENE RUFFIE

Maître de conférences agrégé de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux

Par son enseignement clinique et les précieux conseils qu'il nous a toujours prodigués avec la plus grande bienveillance, il a très largement contribué à notre formation médicale.

Qu'il veuille bien trouver ici avec notre respectueux attachement, l'assurance de notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR DENARD

Chargé de cours à la Faculté

Au cours de nos stages hospitaliers, il nous a toujours aimablement accueillis et nous a prodigué de précieux conseils.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie chimique et de Pharmacodynamie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Nous le remercions bien vivement pour les conseils avisés qu'il nous a donnés et pour la documentation qu'il a bien voulu mettre à notre disposition avec beaucoup de bienveillance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VINCENT

Professeur de Matière médicale
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

Nous le remercions pour les documents qu'il nous a communiqués.

Nous nous sommes largement inspirés de ses travaux et nous lui demandons de trouver ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANTOINE FOURNIÉ

Médecin-assistant des Hôpitaux

Nous avons toujours trouvé auprès de lui un accueil des plus bienveillants.

Il n'a jamais épargné sa peine pour nous imprégner de son sens clinique.

Nous le remercions pour son enseignement dont nous avons toujours tiré le plus grand profit.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE CUQ

Aide de Clinique à la Faculté
Spécialiste qualifié chargé du Service de Rhumatologie de l'Hôpital de Lavaur

Il est pour nous un maître et un ami. Il nous a permis de mener à bien ce travail.

En témoignage de notre déférent attachement.

AU DOCTEUR JACQUES ROCHETEAU

Il a toujours été un excellent ami.

Qu'il trouve ici le témoignage de mon bien sincère attachement.

A MONSIEUR GEORGES NEGREVERGNE

Docteur en Pharmacie

Président directeur général des Laboratoires SARGET-AMBRINE

A MONSIEUR DE SAINT-JULIEN

Avec toute ma gratitude.

A MADAME M.-R. AILLOS

Surveillante du Service de Rhumatologie de l'Hôpital de Lavaur

Nous lui adressons nos vifs remerciements pour le concours qu'elle a bien voulu apporter à ce travail.

PLAN

1° INTRODUCTION.

2° LA PHENYLBUTAZONE :

Généralités.

Les accidents de la Phénylbutazone.

Les ACCIDENTS DIGESTIFS.

3° ROLE DE LA REGLISSE EN PATHOLOGIE DIGESTIVE.

Nature chimique.

Propriétés pharmacodynamiques.

Travaux de D. VINCENT.

Travaux de J. MARTEAU.

4° ETUDE D'UNE SERIE DE 51 MALADES SOUMIS A UNE ASSOCIATION DE PHENYLBUTAZONE ET DE REGLISSE DEGLYCYRRHIZINISEE.

5° CONDUITE DU TRAITEMENT.

6° RESULTATS.

7° CONCLUSIONS.

8° BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

La PHENYLBUTAZONE est actuellement une des drogues les plus efficaces de notre Pharmacopée.

Ses actions :

Anti-inflammatoire ;

Anti-algique ;

Anti-thermique.

puissantes et durables, semblaient devoir en faire une thérapeutique anti-rhumatismale de premier ordre.

Parmi ses nombreuses indications en *Rhumatologie*, il faut immédiatement mentionner : la Goutte au cours de ses crises aiguës, les poussées douloureuses de la Spondylarthrite Ankylosante, la Polyarthrite chronique rhumatismale (à titre de relais des Corticoïdes), certaines formes de Rhumatisme abarticulaire, etc.

Son introduction en thérapeutique remonte à 1948, date à laquelle elle fut synthétisée et utilisée comme solvant du Pyramidon auquel on l'associa sous le nom d'Irgapyrine.

Cependant, la connaissance de ses propres propriétés anti-inflammatoires devait lui donner rapidement une complète autonomie.

On ne tarda pas à publier des incidents et des accidents apparus au cours de son usage thérapeutique.

Parmi ceux-ci les *ACCIDENTS DIGESTIFS* sont les plus impressionnants et les plus graves.

A la lumière de travaux faits chez l'animal par J. Marteau dans sa thèse, il apparaît que l'extrait de réglisse déglycyrrhizinisé serait susceptible de jouer un rôle protecteur sur la muqueuse gastrique du rat, tout en conservant à la Phénylbutazone ses remarquables propriétés pharmacodynamiques.

Cet effet protecteur semble également se retrouver en thérapeutique humaine : c'est ce qui nous a amenés à étudier au cours de ce travail cette association médicamenteuse.

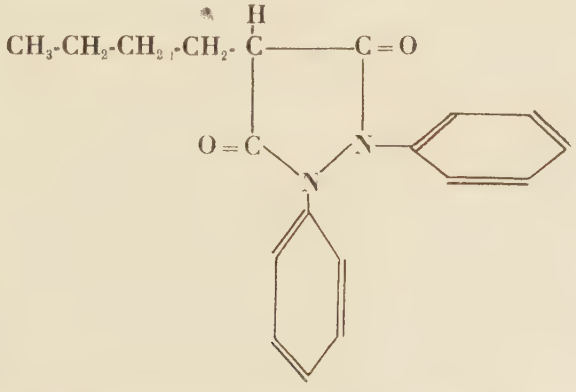
La plupart de nos observations cliniques concernent des malades hospitalisés dans le Service de Rhumatologie et de Rééducation fonctionnelle de l'Hôpital de Lavaur. Et nous voulons remercier ici, M. le Professeur René Ruffie, médecin-consultant du Centre et M. le Docteur Pierre Cuq, médecin-spécialiste du Service, qui nous ont permis de mener à bien cette étude.

LA PHÉNYLBUTAZONE

GÉNÉRALITÉS

On sait que la Phénylbutazone est un dérivé pyrazolé, la 3,5 dioxo-1,2-diphényl -4-n-butyl-pyrazolidine.

A l'état pur, c'est une poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre de saveur amère.



Sa synthèse a été réalisée en 1948, et rapidement cette drogue a été introduite dans l'arsenal thérapeutique comme un anti-thermique, anti-algique et surtout un anti-inflammatoire.

Son action *anti-inflammatoire* a été démontrée chez l'animal par l'étude de l'effet inhibiteur qu'elle exerce

sur l'inflammation entraînée par l'application locale sur les tissus vivants de substances irritantes.

Elle diminue la perméabilité capillaire et l'œdème qui accompagne la réaction inflammatoire.

Elle constitue aussi un *analgésique* puissant qui élève le seuil de la douleur.

Enfin à ces deux propriétés s'ajoute une action *antithermique* que l'on a pu mettre en évidence chez le lapin rendu fébrile par une inoculation de colibacille.

Sans qu'on puisse donner une explication valable de son mode d'action, il convient cependant de dire que la Phénylbutazone n'agit pas par l'intermédiaire d'un relai hypophyso-surrénalien.

LES ACCIDENTS DE LA PHÉNYLBUTAZONE

Ils sont actuellement assez bien connus. Pour les auteurs français, leur proportion est de l'ordre de 10 à 20 % (I-22, 27, 61, 82).

Notre travail s'intéressant surtout aux *accidents digestifs*, nous ne ferons qu'énumérer, pour être complets, les autres accidents.

ACCIDENTS LOCAUX.

Ils sont dus au mode d'introduction de la drogue :

— Thrombose veineuse dans le cas d'injection intraveineuse ;

— Induration au point d'injection dans le cas d'injection intramusculaire.

Ces modes de pénétration ayant été peu à peu abandonnés, ces accidents ont pratiquement disparu.

ACCIDENTS GENERAUX.

Ils sont banaux et fréquents et consistent en des réactions d'intolérance générale marquée par une élévation de la température, des vertiges, des malaises, des troubles visuels passagers, de l'asthénie, etc.

Ils ont une valeur d'avertissement qu'ils partagent avec les accidents cutanés.

ACCIDENTS CUTANES.

Nombreuses sont les observations de prurit, de rashes cutanés, de purpuras et d'érythrodermies. Dans l'ensemble le pronostic est bon, mais il a été cependant décrit des cas à évolution plus sévère.

ACCIDENTS ŒDEMATEUX.

Il faut attacher de l'importance à ces accidents, traduisant l'exagération de la rétention hydrochlorurée déterminée par la Phénylbutazone. Ils se manifestent par des œdèmes des membres inférieurs, par une bouffissure du visage. Ils sont souvent accompagnés d'une diminution de la diurèse.

Un régime désodé prescrit d'une façon systématique évitera leur apparition.

ACCIDENTS SANGUINS.

La Phénylbutazone peut frapper de sidération les organes hématopoiëtiques, les trois lignées sont alors en général atteintes au bout de quelques semaines et les examens classiques hématologiques montrent une anémie, mais surtout une leucopénie qui peut parfois évoluer vers une agranulocytose.

Ces accidents sont précédés par des manifestations cutanées, marqués par de la stomatite, accompagnés d'hémorragies diverses : purpura, épistaxis, hématurie, etc.

ACCIDENTS RENAUX.

On décrit encore des accidents rénaux propres aux terrains déficients (âge, néphropathies antérieures) survenant au cours des traitements prolongés : ils consistent en : albuminurie, cylindrurie, hématurie, insuffisance rénale progressive et anurie.

LES ACCIDENTS DIGESTIFS DE LA PHÉNYLBUTAZONE

DESCRIPTION. - CLASSIFICATION.

Ils ont été bien étudiés en France :

Par Bonfils, Levrat, Lambert chez l'animal (I-15, 16, 57).

Par Coste, Hillemand, Siguier, Perles chez l'homme (I-25, 26, 40, 41, 42, 63, 84, 85).

Dans cette étude et pour suivre la classification des auteurs, nous distinguons selon leur gravité : les *accidents majeurs* et les *accidents mineurs.*

LES ACCIDENTS MAJEURS :

Ils sont représentés par :

— des hémorragies,

— des ulcères,

— des perforations.

Ces manifestations sont le fait soit du réveil ou de l'aggravation d'un ulcère gastro-duodénal connu, soit de la création d'un ulcère gastrique sur une muqueuse apparemment sans passé pathologique (I-3, 6, 14, 20, 24, 46, 49, 55, 56, 59, 60, 65, 70, 78).

Ils représentent une proportion de 2 à 4 % des cas,

LES ACCIDENTS MINEURS :

Ce sont des crampes, des nausées, des brûlures gastriques, parfois des vomissements nécessitant l'arrêt du traitement.

Leur fréquence a été évaluée à 10 % environ.

Ils sont souvent annonciateurs des accidents majeurs.

Date d'apparition

D'une façon assez constante, ils sont précoces et se voient dans les premières semaines du traitement.

EFFET DE LA DOSE.

La dose quotidienne qui peut être responsable de ces accidents n'est pas forcément élevée. Des accidents peuvent survenir avec des doses inférieures à 600 mg par jour, voire même avec des doses totales de 700 à 800 mg.

Plus que dans la dose, il semble qu'il faille rechercher une influence dans le taux sanguin de la drogue (I-19, 77).

Des travaux expérimentaux ont montré que l'élévation du taux sanguin de Phénylbutazone s'accompagnait d'une élévation parallèle des accidents digestifs.

On voit l'intérêt des doses basses de l'ordre de 300 à 400 mg par jour et de l'utilité d'arrêter le traitement pendant deux à trois jours par semaine pour faciliter l'élimination du produit.

VOIE D'ADMINISTRATION.

Elle n'intervient pas dans la genèse de ces accidents. Ceux-ci peuvent se voir tant dans les traitements par dragées, suppositoires, que par voie parentérale.

TERRAIN.

Incontestablement le réveil ou l'aggravation d'ulcères connus joue en faveur de cette notion. Tout ulcéreux même guéri, et à la limite tout sujet ayant présenté un passé digestif doivent être exclus.

Mais il faut aussi reconnaître que les accidents digestifs peuvent apparaître chez un sujet indemne de toute affection digestive.

NATURE DES LESIONS DIGESTIVES.

Ces accidents sont dus à des modifications importantes de la muqueuse digestive surtout *gastrique*, que l'on rapproche des gastrites médicamenteuses du point de vue histologique (I-16, 36, 37, 48).

La lésion digestive est souvent un ulcère gastro-duodénal, qui peut être même diagnostiqué cliniquement et radiologiquement, tant ses manifestations sont typiques.

Mais les lésions peuvent être plus diffuses à type de gastrites érosives diffuses entraînant des hémorragies digestives de moyenne abondance.

La perforation peut être le stade initial ou terminal de cette maladie ulcéreuse.

Mais ces accidents digestifs peuvent avoir leur point de départ sur d'autres endroits du tube digestif : intestin et rectum (I-20, 72).

Enfin la cellule hépatique peut aussi être touchée ainsi que l'ont montré les publications d'ictères toxiques dus à la Phénylbutazone (I-2, 17, 26, 29).

PATHOGENIE DES ACCIDENTS DIGESTIFS.

Leur pathogénie est encore mal élucidée.

Il faut opposer deux théories :

— La théorie hypophyso-surrénalienne ;

— La théorie toxique.

Théorie hypophyso-surrénalienne.

Dès la description d'accidents digestifs au cours de l'utilisation de la Phénylbutazone, on a voulu les rap-

procher de ceux survenant au cours de la corticothérapie.

La Phénylbutazone déterminerait une sécrétion corti-co-surrénale.

Cependant, nombre de caractères opposent ces deux types de manifestations digestives.

La fréquence, la date d'apparition, la localisation des lésions (la Phénylbutazone donne surtout des lésions gastriques, les corticoïdes des lésions duodénales), la nature des lésions (la Phénylbutazone donne fréquemment des lésions de gastrite érosive diffuse sans signes radiologiques). Enfin, il n'a pu être mis en évidence une quelconque modification de la fonction surrénale par les tests d'exploration classiques (I-50, 51).

Théorie toxique.

Elle semble actuellement la plus valable, bien qu'elle soit encore entourée de nombre d'inconnues.

La Phénylbutazone ou un de ses métabolites serait doué d'une toxicité élective pour les cellules glandulaires de l'estomac. Cette théorie repose sur les travaux expérimentaux opérés chez l'animal.

On sait, en effet, que l'ingestion de Phénylbutazone provoque chez l'animal, à des doses pathogènes, mais non léthales dans une proportion élevée des lésions gastriques portant sur la région glandulaire d'une façon élective. Ce sont des ulcérations franches et des micro-ulcérations comme nous le verrons plus loin.

Les examens histologiques montrent que les cellules lésées en premier lieu appartiennent à la couche glandulaire (cellules à pepsine prenant un aspect granuleux).

Le dosage de la Phénylbutazone dans la muqueuse gastrique montre qu'il n'y a pas d'accumulation dans la paroi, pas plus qu'il n'y en a dans le suc gastrique.

Mais il faut aussi compter sur l'intervention semble-t-il d'un facteur végétatif responsable de perturbations vaso-motrices diffuses et de phénomènes pariétaux (I-5, 15, 16, 41, 48).

ROLE DE LA RÉGLISSE EN PATHOLOGIE DIGESTIVE

NATURE CHIMIQUE PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

NATURE CHIMIQUE DU RHIZOME DE REGLISSE (Glycyrrhiza glabra).

La composition chimique du rhizome de réglisse est demeurée longtemps inconnue ; le peu d'intérêt thérapeutique attribué à la réglisse explique que les fabricants se soient attachés beaucoup plus aux qualités organoleptiques de cette drogue et de ses préparations qu'à leur nature chimique.

On sait que le rhizome séché de réglisse renferme, dispersés dans une charpente de cellulose et de lignine :

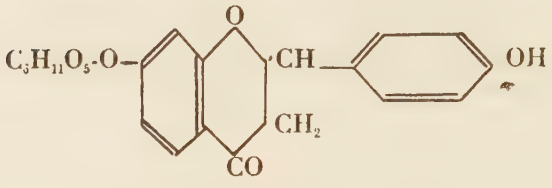
1° Des glucides solubles (2,5 % de saccharose et 1,4 % de glucose) et des glucides insolubles (25 à 30 % d'amidon).

2° De petites quantités de gommes, de mucilages, de tanins, de résines indéterminées et de protides.

3° De l'asparagine libre (2 à 4 %).

4° Des traces d'huiles essentielles (0,30 à 0,35 %), contenant en particulier du salicylate de méthyle.

5° Un pigment jaune, hydrosoluble, le liquiritoside, monoglucoside d'une dihydroxyflavone, le liquiritigénol.



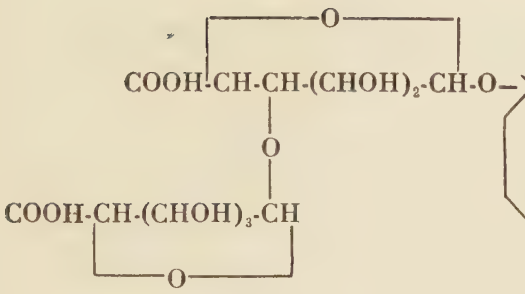
liquiritoside

6° Un corps amorphe de saveur aromatique et sucrée, l'acide glycyrrhizique ou glycyrrhizine (6 à 8 %) facile à séparer par extraction à l'eau ammoniacale, sous forme de glycyrrhizine ammoniacale ou glyzine du commerce.

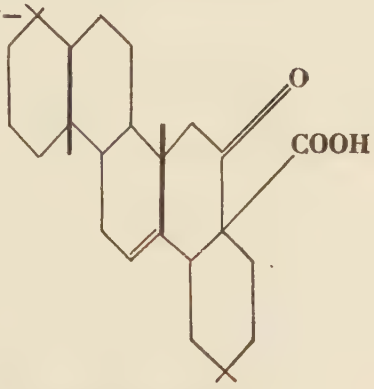
L'hydrolyse de l'acide glycyrrhizique conduit à la libération d'un ensemble glucidique de nature dihexuronique, et d'une aglycone, l'acide glycyrrhizique, dont la structure très particulière a été révélée par Ruczicka et Marseer, en 1937.

L'acide glycyrrhétique est de nature triterpénique et en relation structurale avec l'amyrénol.

La structure de l'acide glycyrrhizique est celle d'un hétéroside à aglycone pentacyclique de type picène.



Acide dihexuronique



Acide glycyrrhétique

Des travaux récents ont montré que les activités pharmacodynamiques utiles de la réglisse, contrairement aux impressions initiales, ne doivent pas être rapportées à la glycyrrhizine.

On doit donc convenir que l'on est encore mal fixé sur la nature des principes chimiques qui confèrent à la réglisse ses qualités pharmacologiques.

PREPARATIONS GALENIQUES :

La racine de réglisse a été inscrite au Codex de 1818 et maintenue depuis à toutes les éditions successives de notre Pharmacopée nationale. La poudre de réglisse, également officinale (tamis 22) est utilisée dans la préparation d'un laxatif (poudre de réglisse composée) ; elle entre également dans la préparation de la tisane de réglisse (qui doit être obtenue par macération et non par infusion).

L'extrait brut de réglisse du Codex, appelé improprement suc de réglisse est un extrait aqueux desséché, noir, cassant, incomplètement soluble dans l'eau. L'extrait de réglisse proprement dit se prépare par macéra-

tion de la racine officinale dans de l'eau distillée ammoniacale ; il a la consistance d'un extrait mou, sa couleur est brune.

Cet extrait très employé dans les industries alimentaires, a fait l'objet en 1909, d'une définition du Congrès international pour la répression des fraudes : sa teneur en eau doit être inférieure à 15 % et sa teneur en glycyrrhizine supérieure à 8 %.

Etant donné ses inconvénients (œdèmes par rétention hydrosaline) et son manque d'action thérapeutique, la glycyrrhizine semblait devoir être éliminée des préparations médicamenteuses.

Des chimistes hollandais ont mené à bien cette séparation.

Les extraits ainsi obtenus sont dits déglycyrrhizinisés. Ce sont eux que l'on utilise toutes les fois que l'on veut recourir aux propriétés anti-inflammatoires et antitoxiques de la réglisse, en particulier ce sont eux qui sont présents dans la préparation PR-22 (Phénylbutazone réglisse) qui a été mise obligeamment à notre disposition par les *Laboratoires Sarget-Ambrine* * que nous remercions bien vivement.

---

* Ce produit vient de sortir sous le nom de spécialité *GLYCYL* à la Phénylbutazone.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DE LA RÉGLISSE

Très anciennement connue comme édulcorant et aromate, la réglisse fut considérée jadis comme un fluidifiant des sécrétions bronchiques, parfaitement anodin et peu actif.

Cependant, dès 1755, HALLÈRES indiquait que l'abus prolongé de la réglisse pouvait déterminer un affaiblissement de la motricité intestinale et un certain degré de flatulence.

En 1932, BASQUET a mis en évidence l'influence sédative des préparations de réglisse sur le péristaltisme intestinal, mais ce n'est qu'en 1945 qu'une étude clinique valable fut publiée par REVERS (II-12).

Celui-ci mit en évidence de façon rigoureuse les effets heureux des préparations de réglisse sur l'évolution de l'ulcère gastrique chez l'homme.

J. NELEMANS-STAMPERIUS et F. NELEMANS ont retrouvé les mêmes effets sur l'ulcère expérimental du rat (II-10) et ont ensuite essayé de définir l'ensemble des caractères pharmacodynamiques des préparations galéniques de réglisse.

L'extrait de réglisse de la pharmacopée néerlandaise possède une action dépressive sur le tonus et la motricité du tractus intestinal ; il diminue les contractions spontanées de l'utérus isolé, ainsi que la fréquence et l'amplitude de ses contractions.

Par ailleurs, J. NELEMANS-STAMPERIUS et F. NELEMANS ont démontré que les principes actifs de la réglisse inhibent les effets de l'acétylcholine et de l'histamine sur le duodénum isolé du rat et le muscle droit de grenouille.

En France, l'étude pharmacodynamique des préparations de réglisse a été développée par le Professeur D. Vincent sur un atomisat préparé par Dausse.

En 1951, le Professeur D. Vincent a montré que la réglisse possédait un principe hypotenseur par voie intraveineuse pour le chien chloralosé ; ce principe n'est ni l'acétylcholine, ni la glycyrrhizine qu'il était classique de considérer comme le constituant actif de la réglisse.

In vitro, la réglisse est légèrement inhibitrice de la cholinestérase nerveuse ; elle exerce une action puissamment inhibitrice, ou totalement inhibitrice à l'égard des effets de l'acétylcholine sur l'intestin isolé de cobaye effets réversibles par lavage : la préparation redevient en effet sensible aux effets de l'acétylcholine.

D. Vincent a ensuite (II-18, 19) étudié systématiquement les rapports pharmacologiques entre les effets des préparations de réglisse et ceux de l'histamine.

Sur l'iléon de cobaye, les préparations de réglisse tout comme la glycyrrhizine inhibent les contractions histaminiques ; mais chez le chien chloralosé, l'hypotension histaminique n'est pas modifiée, même si les préparations de réglisse sont administrées par voie veineuse.

Aucune protection ne peut être obtenue ni à l'égard du bronchospasme chez le cobaye, ni à l'égard de l'action de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye.

On ne doit donc en aucune manière considérer la réglisse et ses préparations comme des médicaments à effet antihistaminique.

Sur l'ulcère expérimental de l'animal, la réglisse a donné des résultats remarquables à D. Vincent et à J. Marteau.

TRAVAUX DU PROFESSEUR VINCENT

Dans un travail récent, D. Vincent a montré que l'adjonction d'un extrait sec de réglisse (atomisat) à une administration orale de cinchophène chez le chien protège la muqueuse gastrique de l'effet nocif du cinchophène dans un pourcentage de 60 % des cas.

Il semble que la réglisse n'agisse pas en neutralisant l'effet toxique du cinchophène (puisque la mortalité est la même dans les séries avec et sans réglisse), mais il paraît plus plausible de rapporter cet effet protecteur aux propriétés antispasmodiques, anticholinestérasique et antiacétylcholinique de la réglisse.

Il est même possible qu'il s'y ajoute un effet trophique et un effet tampon dans la zone acide qui va minimiser l'hyperacidité que certains auteurs voient à l'origine des ulcères peptiques au cours de l'administration de cinchophène (II-17, 18, 19, 20).

TRAVAUX DE J. MARTEAU

Dans sa thèse de 1958 (Paris, n° 793), J. Marteau présente un travail expérimental centré sur la protection de la muqueuse gastrique du rat soumis à des ingestions répétées de Phénylbutazone grâce à une réglisse spéciale (réglisse déglycyrrhizinisée des chimistes hollandais).

Dans un premier temps, reprenant les expériences de Bonfils et coll. (I-15, 16), il a soumis plusieurs séries de rats sélectionnés, dont le régime alimentaire était soigneusement équilibré, à des doses de Phénylbutazone variables selon les séries mais toujours léthales.

L'administration a été effectuée par voie orale (par intubation), mais aussi pour certaines séries par voie parentérale.

Il a pu ainsi décrire des lésions digestives de l'estomac présentant une individualité *histologique* indiscutable.

A L'ŒIL NU :

— Après lavage de l'estomac on observe en effet des perforations franches à l'emporte-pièce, souvent au nombre de deux ou trois groupées sur une même face.

— A un degré moindre, de nombreuses ulcérations de plusieurs millimètres de diamètre.

— Autre type de lésion : les micro-ulcérations profondes, régulières ou taillées à pic, en coup d'ongle, reconnaissable au piqueté hémorragique de leur fond.

Ces lésions sont des lésions hémorragiques dues à une nécrose de la muqueuse.

Enfin, il a pu noter :

— Des formations assez nombreuses, situées avec prédilection le long des plis radiés, empruntant la forme des *polypes ombiliqués* décrits chez l'homme mais différents par leur structure histologique.

Ces aspects semblent correspondre à un processus de régénération de la couche muqueuse, en retrait sous l'alignement des cellules intactes entraînant une ombilication.

Il n'y a pas de modification de la muqueuse entre ces diverses lésions, pas plus qu'il n'en existe dans leur voisinage. *Ce sont bien des lésions trophiques.*

Dans la seconde partie de son expérimentation, J. Marteau adjoint à une dose standard, fixée une fois pour toute, de Phénylbutazone (100 mg par kg) une quantité de réglisse simple assez considérable si l'on s'en refère au Codex.

Aux lésions nécrotiques observées dans l'expérimentation précédente se surajoutent alors des lésions de nécrose suppurée que l'auteur attribue à une action

toxique conjuguée s'associant à un déséquilibre alimentaire, vite apparu chez le rat dont l'estomac est réputé fragile.

Il est alors donné de la Phénylbutazone associée à une suspension de réglisse déglycyrrhizinisée à 10 %.

On observe alors :

— Une diminution de la léthalité,

— Et chez la moitié des sujets restants une normalité de la muqueuse gastrique.

— Chez les autres, les lésions présentent l'aspect de nécrose du type médicamenteux vues dans les séries précédentes mais on ne reconnaît pas les lésions données habituellement par la Phénylbutazone.

Une nouvelle série reçoit cette fois en association à la Phénylbutazone une suspension de réglisse déglycyrrhizinisée de concentration diminuée de moitié (5 % au lieu de 10 %) :

— La proportion de rats à estomac normal est nettement plus forte. Chez ceux qui présentent des lésions, on retrouve les lésions de la Phénylbutazone, mais il semble que ces lésions aient vu leur évolution freinée, se passer sur un mode subaigu, de sorte que la restauration a commencé à se faire (aspects de polypes ombiliqués).

Enfin, notons au passage que l'administration de Phénylbutazone par voie parentérale et de réglisse par voie orale (intubation) n'a été suivie d'aucun cas de léthalité, mais il existe quand même un taux assez important de lésions inflammatoires et œdémateuses.

Cette expérimentation permet de dire que la réglisse joue un rôle protecteur. Son efficacité possède une large marge quant aux doses utilisées. Comme l'expérience l'a prouvé, il faut descendre à des concentrations de l'ordre de 1 % pour voir disparaître ce rôle protecteur.

Encore convient-il de montrer qu'il ne s'agit pas d'une neutralisation de l'effet principal de la drogue mais de la neutralisation d'effets secondaires parasites.

Les tests d'inflammation pratiqués (test de la diffusion de l'abcès, test de la boule d'œdème) ont bien montré que l'action anti-inflammatoire avait conservé toute sa valeur.

On peut ainsi conclure du travail de J. Marteau :

— *Que l'association à la Phénylbutazone d'une proportion définie de suc de réglisse déglycyrrhizinisée joue un rôle protecteur sur la muqueuse du rat.*

— *Qu'elle conserve à la Phénylbutazone ses propriétés anti-inflammatoires.*

De là l'indication de cette association en thérapeutique.

ÉTUDE D'UNE SÉRIE DE 51 MALADES SOUMIS A UNE ASSOCIATION DE PHÉNYLBUTAZONE ET DE RÉGLISSE DÉGLYCYRRHIZINIZÉE

(PR-22)

Observation N° 1

COL..., 48 ans, architecte.

Goutte aiguë du genou.

3 PR22 par jour pendant 8 jours.

Très bonne tolérance digestive.

Amélioration.

Pas d'influence sur la formule et numération globulaire ainsi que sur les urines.

Observation N° 2

BAL..., 25 ans, ouvrier.

Lombosciatique discale subaiguë avec fort élément névrotique.

3 PR22 pendant 8 jours, tous les jours.

Peu d'effet sur les algies.

Bonne tolérance digestive, pas d'influence sur la FN et sur les urines.

Observation N 3

NOY..., 48 ans, mineur de fond.

Lombosciatique subaiguë discale.

3 PR22 par jour pendant 18 jours.

Amélioration.

Bonne tolérance digestive.

Pas de répercussion sur la FN et sur les urines.

Observation N° 4

VID..., 64 ans.

Lombosciatique discale.

3 PR22 par jour pendant 8 jours.

Bonne tolérance digestive.

Amélioration avec repos et physiothérapie associés.

Pas de retentissement sur la FN et sur les urines.

Observation N° 5

GAS... 46 ans, peintre.

Lombosciatique discale.

3 PR22 par jour pendant 8 jours.

Amélioration en associant repos et physiothérapie.

Bonne tolérance digestive, pas d'effet sur la FN et sur le rein.

Observation N° 6

MAN..., 35 ans.

Epaule post-traumatique.

3 PR22 par jour pendant 17 jours.

Amélioration par l'association repos et physiothérapie.

Pas de troubles digestifs.

Pas d'effet sur la FN et sur le rein.

Observation N° 7

FLO..., 52 ans, domestique.

Algodystrophie réflexe du pied après entorse du genou.

3 PR22 par jour pendant 11 jours.

Diminution de la douleur.

Pas de troubles digestifs, pas de retentissement sur la FN et le rein.

Observation N° 8

ALL..., 48 ans, ouvrier agricole.

Epaule post-traumatique.

3 PR22 par jour pendant 5 jours.

Peu d'effet. Bonne tolérance digestive.

Observation N° 9

PAS..., 35 ans.

Lombosciatique discale subaiguë.

3 PR22 par jour pendant 12 jours.

Amélioration avec association au repos et physiothérapie.

Pas de troubles digestifs.

Pas d'effet sur la FN et sur le rein.

Observation N° 10

BAS..., 51 ans, cuisinier.

Cervicalgie aiguë avec contracture et algie du trapèze.

VS normale.

Brûlures gastriques dans les antécédents (gastrite éthylique).

A reçu 3 PR22 par jour pendant 8 jours.

Physiothérapie associée.

Très bon effet sur les algies.

Très bonne tolérance digestive.

Pas de troubles sanguins ni urinaires.

Observation N° 11

ROB..., 36 ans, maçon-charpentier.

Lombalgie AT discale, sinistrose.

Brûlures gastriques dans les antécédents.

3 PR22 par jour pendant 12 jours.

Résultat : aucune amélioration mais bonne tolérance digestive.

FN et urines normales.

Observation N° 12

VAL..., 50 ans, employé S.N.C.F.

Lombosciatique au cours d'une spondylarthrite ankylosante.

Bon résultat sur les douleurs de 3 PR22 pendant 20 jours, tous les jours.

Bonne tolérance digestive.

FN et urines normales.

Observation N° 13

LAB..., 50 ans, manœuvre.

Lombalgie et cervicalgie.

VS normale.

Antécédents de gastralgies.

3 PR22 par jour pendant 60 jours.

Bon résultat sur les cervicalgies.

Bonne tolérance digestive.

Pas de troubles sanguins ni rénaux.

Observation N° 14

IZA..., 40 ans.

Douleurs des insertions des adducteurs, dorsalgie.

VS normale.

3 PR22 par jour pendant 30 jours.

Amélioration remarquable.

Bonne tolérance digestive.

FN et urines normales.

Observation N° 15

HUR..., 37 ans.

Cervicalgies.

3 PR22 par jour pendant 15 jours.

Bon effet sur les douleurs.

Bonne tolérance digestive.

FN et urines normales.

Observation N° 16

GOU..., 28 ans, déménageur.

Lombosciatique discale subaiguë.

3 PR22 par jour pendant 10 jours, repos et physiothérapie.

Bonne tolérance digestive.

Observation N° 17

CAM..., 47 ans, ouvrière.

Syndrome trophostatique de la post-ménopause.

3 PR22 par jour pendant 20 jours.

Antécédents digestifs : crampes gastriques et mauvaise digestion.

Au bout de 8 jours de traitement : apparition d'un point de colite droite spasmodique et de céphalées frontales suivies de douleurs lombaires colitiques et de constipation.

Le PR22 est continué quand même et au bout de 8 jours tous ces phénomènes sont rentrés dans l'ordre.

Donc bons résultats, bonne tolérance digestive.

Aucune modification de la FN et des urines.

Observation N° 18

MOU..., 55 ans, chauffeur.

Maladie de Paget de localisation pelvienne et rachidienne.

Résiste à l'aspirine.

3 PR22 par jour pendant 8 jours.

L'exploration rénale montre des signes de Brightisme.

Le PR22 est alors arrêté.

La tolérance digestive est cependant bonne.

Observation N° 19

ARN..., 60 ans.

Névralgie cervico-brachiale rhumatismale aiguë.

PR22 à la dose de 3 par jour pendant 10 jours.

Amélioration rapide sur le plan douleurs.

Bonne tolérance digestive.

Pas de modification de la TA et de la formule et numération globulaire. Urines normales.

Observation N° 20

MER..., 62 ans.

Coxarthrose polaire supérieure droite, douloureuse.

Pas d'antécédents digestifs.

Amélioration sur le plan douloureux.

Bonne tolérance sur le plan digestif.

FN et urines normales.

Observation N° 21

MAS..., 24 ans, manœuvre.

Lombalgie au cours d'une spondylarthrite ankylosante.

Rigidité marquée.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 30 jours.

Amélioration par association avec les autres traitements : repos et physiokinésithérapie.

Très bonne tolérance digestive. Pas d'effet sur la FN et sur les urines.

Observation N° 22

AST..., 62 ans.

Coxarthrose polaire supérieure droite.

Surcharge pondérale.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 30 jours.

Bon effet sur les douleurs.

Bonne tolérance digestive. Pas d'effet sur la FN, pas d'effet sur le rein.

Observation N° 23

ANG..., 60 ans.

Coxarthrose polaire supérieure droite.

Surcharge pondérale.

Pas d'antécédents de troubles digestifs.

Traitée par 3 PR22 par jour pendant 45 jours.

Bonne tolérance digestive.

FN normale; pas de manifestations rénales.

Observation N° 24

COY..., 26 ans, instituteur.

Lombosciatique subaiguë d'origine discale.

Pas de passé digestif.

3 PR22 par jour pendant 25 jours.

Amélioration sur le plan douloureux.
Bonne tolérance digestive.
FN normal. Pas d'albumine dans les urines.

Observation N° 25

MAR..., 35 ans, employé de bureau.
Lombosciatique subaiguë d'origine discale.
Pas d'antécédents digestifs.
3 PR22 par jour pendant 25 jours.
Amélioration.
Bonne tolérance digestive.
Pas de modification sanguine ou urinaire.

Observation N° 26

PEC..., 41 ans, coxopathie dégénérative.
Pas d'antécédents digestifs.
3 PR22 par jour pendant 37 jours.
Amélioration.
Bonne tolérance digestive.
Pas d'effet sur le système sanguin, ni sur les urines.

Observation N° 27

ATT..., 30 ans, manœuvre.
Epaule post-traumatique.
Pas d'antécédents digestifs.
3 PR22 par jour pendant 21 jours.
Association à physiothérapie, infiltrations et kinésithérapie
Peu d'effet.
Bonne tolérance digestive.
Pas d'effets sanguins ni urinaires.

Observation N° 28

ZAB..., 32 ans, infirmière.
Lombosciatique discale avec surcharge pondérale.
Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 20 jours.

Bon effet sur les algies.

Bonne tolérance digestive.

Pas de modifications sanguines ni urinaires.

Observation N° 29

MAZ..., 60 ans, coxopathie dégénérative bilatérale, sur malformation luxante.

Pas de passé digestif.

3 PR22 par jour pendant 25 jours.

Amélioration par cette thérapeutique associée à la balnéothérapie, kinésithérapie et au repos.

Bonne tolérance digestive et pas de modifications de la FN et des urines.

Observation N° 30

FOG..., 60 *ans, ouvrier.*

Algodystrophie réflexe du pied droit.

Antécédents de troubles digestifs à type de dyspepsie chronique.

3 PR22 par jour pendant 20 jours.

Diminution des algies.

Bonne tolérance digestive. FN et urines normales.

Observation N° 31

FAG..., 40 ans, maçon.

Lombosciatique discale subaiguë.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 15 jours.

Amélioration en associant le repos et la physiothérapie.

Très bonne tolérance digestive.

FN normale. Albumine = O dans les urines.

Observation N° 32

NAU..., 38 ans, ouvrier.

Lombosciatique discale subaiguë.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 20 jours.

Amélioré, mais association de repos et physiothérapie.

Très bonne tolérance digestive.

Pas de modifications sanguines ni rénales.

Observation N° 33

PAS..., 43 ans.

Lombosciatique discale par trouble statique important.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 15 jours.

Amélioration, mais conjugaison d'autres thérapeutiques.

Pas de troubles digestifs. Pas de modifications de la FN et des urines.

Observation N° 34

TAM..., 45 ans, ouvrière.

Spondylarthrite ankylosante féminine douloureuse (lombosciatique).

Surcharge pondérale.

3 PR22 par jour pendant 8 jours.

Brûlures gastriques.

Disparition des troubles dès l'arrêt de la médication.

Observation N° 35

CHA... 30 ans, dessinateur.

Lombosciatique discale subaiguë.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 20 jours.

Amélioration sur le plan douleurs, mais il a été associé le repos et de la physiothérapie.

Très bonne tolérance digestive, pas de modifications sanguines, pas de troubles rénaux.

Observation N° 36

BET..., 60 ans, manœuvre.

Lombalgie AT.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 7 jours.

Pas d'effet; il en est de même de toutes les thérapeutiques.

Bonne tolérance digestive.

Pas de modification de la FN et des urines.

Observation N° 37

ZAM..., 50 ans, manœuvre.

Lombalgie AT.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 15 jours.

Peu d'effet sur les algies.

Bien toléré sur le plan digestif.

FN et urines normales.

Observation N° 38

ALS..., 45 ans.

Périarthrite scapulo-humérale au stade de séquelles.

Présente de temps en temps des aigreurs d'estomac.

Au bout de 8 jours de traitement par le PR22 à la dose de 3 par jour, *apparition de douleurs épigastriques* en barre avant les repas.

Pas de vomissements ni nausées. Anorexie et constipation.

Arrêt du traitement le quinzième jour.

Disparition des troubles.

Observation N° 39

LEN..., 48 ans.

Coxarthrose géodique douloureuse.

Pas de troubles digestifs dans les antécédents.

Traitée par 3 PR22 par jour pendant 8 jours.

Amélioration en associant repos, balnéothérapie.

Mais arrêt au bout de 8 jours, car apparition de vertiges, sans relation avec l'appareil digestif.

Pas de modification de la FN et des urines.

Observation N° 40

GAL..., 38 ans, manœuvre.

Lombosciatique discale subaiguë AT.

Pas de passé digestif.

3 PR22 par jour pendant 15 jours.

Amélioration en associant le repos et physiothérapie.

Pas de manifestations digestives.

La FN et les urines sont normales.

Observation N° 41

SOU..., 50 ans, manœuvre.

Lombosciatique discale.

Pas de troubles digestifs dans les antécédents.

3 PR22 par jour pendant 20 jours.

Amélioration avec l'association du repos et de la physiothérapie.

Bonne tolérance digestive.

FN et urines normales.

Observation N° 42

TOS..., 26 ans, maçon.

Lombosciatique discale aiguë.

Pas de passé digestif.

3 PR22 par jour pendant 26 jours.

Amélioration.

Pas de troubles digestifs.

FN et urines normales.

Observation N° 43

CAT..., 48 ans, ouvrier spécialisé.

Lombosciatique.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 20 jours.

Amélioration.

Mais *gastralgies minimes.*

Observation N° 44

MOG..., 24 ans, apprentie.

Sinistrose : dorso-lombalgie avec irradiation sciatalgique post-AT.

Spasmophilie.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 15 jours.

Peu d'amélioration.

Pas de troubles digestifs.

FN et urines normales.

Observation N° 45

BOU..., 38 ans, manœuvre.

Epaule post-traumatique.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 30 jours.

Infiltrations, physiothérapie associée.

Bonne tolérance digestive.

Pas de troubles sanguins ni urinaires.

Mais pas de résultat thérapeutique.

Observation N° 46

LOP..., 28 ans, manœuvre.

Lombosciatique discale subaiguë.

Bacillose du sommet dans les antécédents actuellement stabilisée.

Pas de troubles digestifs.

3 PR22 par jour pendant 25 jours.

Amélioration sur le plan douloureux.

La tolérance digestive a été parfaite.

Il n'y a pas eu de modifications de la FN et des urines.

Observation N° 47

PUJ..., 58 ans.

Coxarthrose bilatérale.

Rien dans les antécédents.

Traité par 3 PR22 par jour pendant 30 jours.

Amélioration.

Bonne tolérance digestive.

Pas de modifications sanguines ni urinaires.

Observation N° 48

REG..., 25 ans, employé.

Epaule post-traumatique.

Pas d'antécédents digestifs.

3 PR22 par jour pendant 8 jours.

Amélioration.

Pas de phénomènes digestifs.

Pas de modifications de la FN et des urines.

Observation N° 49

JAU..., 35 ans, chef de travaux.

Lombalgie discale chronique.

Pas de passé digestif.

3 PR22 par jour pendant 8 jours.

Physiothérapie associée.

Bonne tolérance digestive.

Bonne tolérance sur le plan sanguin et rénal.

Observation N° 50

COU..., 45 ans.

Lombalgie AT.

Aucun antécédent digestif.

3 PR22 par jour pendant 8 jours.

Amélioration sur le plan des algies.

La tolérance digestive est bonne.

Il n'y a pas eu de modification de la FN et des urines.

Observation N° 51

AZE..., 34 ans.

Spondylarthrite ankylosante avec algies radiculaires.

Traité déjà par de la phénylbutazone à la dose de 250 mg : a fait un meloena a minima.

1 PR22 puis 2 PR22 par jour pendant 2 mois ont été bien tolérés, le meloena n'a pas réapparu.

La FN et les urines sont normales.

ANALYSE DES OBSERVATIONS

Nom	*Age*	*Tableau clinique*	*Antécédents*	*Dose mg*	*Durée j.*	*Effet*	*Tolér*
ATT...	30	Epaule post-traumatique	Sinistrose	300	21	—	+
MER...	62	Coxarthrose	0	300	26	+	+
MAS...	24	Lombalgie au cours d'une spondylarthrite	0	300	30	+	+
AST...	62	Coxarthrose	0	300	30	+	+
ANG...	60	Coxarthrose	0	300	45	+	+
FAG...	40	Lombosciatique sub. discale	0	300	15	+	+
NAV...	38	Lombosciatique sub. discale	0	300	20	+	+
PAS...	43	Lombosciatique sur tr. statiques	0	300	15	+	Quelqu vertig
ZAB...	35	Lombosciatique sub. discale ; surcharge	0	300	20	+	+
MAZ...	60	Coxopathie sur maladie luxante de la hanche	0	300	25	+	+
FOG...	60	Algodystrophie réflexe du pied	Brûlures gastriques	300	20	—	+
TAM...	45	Lombosacralgie sur spondylarthrite fém.	0	300	8	+	Brûlur gastriqu dès le 1 dispar dès arr
CHA...	30	Lombosciatique sub. discale	0	300	20	+	+
BET...	60	Lombalgie AT	0	300	25	—	+
ZAM...	50	Lombalgie AT	0	300	15	—	+

Nom	*Age*	*Tableau clinique*	*Antécédents*	*Dose mg*	*Durée j.*	*Effet*	*Tolér.*
ALS...	45	Périarthrite scap. hum.	Brûlures gastriques	300	15	+	Brûlures gastriques le 8e j. disparit. dès arrêt
LEN...	48	Coxarthrose géodique douloureuse	0	300	8	+	Vertiges
GAL...	38	Lombosciatique sub. AT	0	300	15	+	+
BOU...	50	Lombosciatique sub. discale	0	300	20	+	+
TOS...	26	Lombosciatique sub. discale	0	300	26	+	+
CAT...	48	Lombosciatique sub. discale	0	300	20	+	Gastralg. minimes le 8e j.
MOG...	24	Rhumatisme psychogène et AT	Spasmophilie	300	15	—	+
BOU...	38	Epaule post-traumatique	0	300	30	—	+
COL...	48	Goutte aiguë du genou	0	300	8	+	+
BAL...	25	Lombosciatique subaiguë discale avec fort élément névrotique	0	300	8	—	+
NOY...	48	Lombosciatique LV subaiguë	0	300	11	+	+
VID...	54	Lombosciatique discale aiguë	0	300	8	+	+
GAS...	46	Lombosciatique discale subaiguë SI	0	300	8	+	+
MAN...	35	Epaule post-traumatique	0	300	17	+	+
FLO...	52	Algo-dystrophie réflexe du pied	0	300	11	±	+

Nom	*Age*	*Tableau clinique*	*Antécédents*	*Dose mg*	*Durée j.*	*Effet*	*Tolér.*
ALL...	48	Epaule post-traumatique	0	300	5	—	+
PAS...	35	Lombosciatique discale aiguë	0	300	12	+	+
BAS...	50	Cervicalgie aiguë	Brûlures gastriques	300	8	+ +	+
ROB...	36	Lombalgie AT discale	Brûlures gastriques	300	12	—	+
VAL...	50	Lombosciatique au cours d'une spondylarthrite	0	300	20	+	+
LAB...	50	Lombalgie + cervicalgie	Brûlures gastriques	300	60	+	+
IZA...	40	Douleurs des adduct. Dorsalgie	0	300	30	+	+
HUR...	37	Cervicalgies	0	300	15	+	+
CAM...	47	Syndrome tropho-stat. post-ménopause	Brûlures gastriques	300	20	+	bonne *
MOU...	55	Maladie de Paget pelvo-rachidienne	0	300	8	±	Arrê ca explor urinair = alb
GOU...	28	Lombosciatique discale aiguë	0	300	10	+	+
ARN...	60	Névralgie cervico-brachiale rhumatismale	Légère HTA	300	10	+ +	
COY...	26	Lombosciatique sub. discale	Dystonie spasmophylie	300	25	+	+
MAR...	35	Lombosciatique sub. discale	0	300	25	+	+

* Le 8e jour apparition d'une colite droite, de céphalées, de constipation. Durée de ces troubles : 8 jours. Malgré ceux-ci la thérapeutique put être continuée.

Nom	*Age*	*Tableau clinique*	*Antécédents*	*Dose mg*	*Durée j.*	*Effet*	*Tolér.*
PEC...	41	Coxarthrose	0	300	37	+	+
LOP...	28	Lombosciatique sub. discale	0	300	25	+	+
PUJ...	58	Coxarthrose bilatérale	0	300	30	+	+
REG...	25	Epaule post-traumatique	0	300	8	+	+
JAU...	35	Lombalgie discale chronique	Spasmophilie	300	8	±	+
COU...	45	Lombalgie AT					+
AZE...	34	Radiculalgies au cours d'une spondylarthrite	*	100 200	60	+	+

* Malade ayant présenté un Meloena après phénylbutazone simple (à la dose de 250 mg par jour).

CONDUITE DU TRAITEMENT

Au cours de notre essai thérapeutique, nous avons utilisé une posologie moyenne : 300 mg par jour.

Avant chaque prescription, nous avons interrogé le malade à la recherche d'antécédents :

— Gastriques, à type d'ulcus, ou de gastrite, ou d'autres manifestations digestives.

Nous avons cependant administré du PR22, sous surveillance à des sujets ayant dans leurs antécédents des troubles digestifs qui nous paraissaient mineurs : gastralgies, colite, etc.

Nous avons également recherché des antécédents :

— Sanguins ;

— Cutanés ;

— Rénaux ;

— Hépatiques.

Et nous avons toujours pratiqué des examens biologiques pour dépister d'éventuelles perturbations antérieures au traitement :

— Vitesse de sédimentation globulaire.

— Formule et numération globulaire.

— Urée sanguine.

— Culot urinaire.

— Recherche de l'albumine dans les urines.

D'autre part, l'administration du produit a été arrêtée chaque semaine deux jours sur sept, et un régime de restriction saline institué de façon systématique.

Nous avons ainsi pratiqué une formule de traitement de durée et de posologie moyenne.

En effet, sur le plan durée du traitement, la moyenne est de 25 jours environ avec des durées variant de 5 à 60 jours.

RÉSULTATS

L'analyse des observations et des résultats obtenus, comme le montre le tableau ci-dessous, concorde largement avec les résultats obtenus et publiés par les auteurs.

Nature de l'affection traitée	*Nombre de cas*	*Bon résultat*	*Effet moyen*	*Effet nul*
Goutte	1	1		
Lombalgies	6	2	1	3
Lombosciatiques	18	17		1
Epaule post-traumatique	6	3		3
Algodystrophie réflexe	2		1	1
Cervicalgie et névralgie cervico-brachiale rhum.	3	3		
Coxarthroses	7	7		
Rhumatismes inflammatoires	4	4		
Divers	4	2	1	1
Total	51 cas			

Comme on peut le voir, les résultats excellents que nous avons pu obtenir appartiennent aux manifestations rhumatismales dans lesquelles le facteur vasculaire congestif est prédominant.

LA GOUTTE :

Elle constitue une indication de choix dans ses manifestations articulaires fluxionnaires douloureuses.

Dans la seule observation que nous apportons d'une crise aiguë du gros orteil, l'amélioration a été obtenue dès le premier jour du traitement.

LES LOMBALGIES ET LES LOMBOSCIATIQUES :

L'on ne saurait ici aussi s'étonner des résultats obtenus dans ce domaine, lorsqu'on connaît la place que tient le facteur inflammatoire, congestif dans leur apparition et leur évolution.

LES CERVICALGIES ET NEVRALGIES CERVICO-BRACHIALES D'ORIGINE RHUMATISMALE :

Les résultats sont encore excellents. Ici aussi ils sont dus à l'action de la Phénylbutazone sur le facteur vasculaire.

LES COXARTHROSES :

Dans les sept cas traités, on ne note que de très bons résultats. La sédation apportée par la drogue nous a permis de poursuivre une thérapeutique fonctionnelle que la présence d'algies entravait.

Il est possible d'ailleurs que la Phénylbutazone ait aussi agi sur une éventuelle péri-arthrite associée à la coxopathie.

LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES :

Nous avons obtenu de très bons résultats dans le traitement de poussées douloureuses de 4 SPONDYLARTHRITES ANKYLOSANTES, évoluant depuis quelques années.

Nos résultats concordent avec ce que l'on connaissait déjà sur l'efficacité de la Phénylbutazone dans le traitement du rhumatisme inflammatoire.

LES EPAULES POST-TRAUMATIQUES :

Nous avons fait entrer dans ce cadre des épaules douloureuses séquelles de fractures ou de luxation traumatique s'accompagnant d'un enraidissement justiciable d'une kinésithérapie, ainsi que des périarthrites scapulo-humérales évoluant vers l'enraidissement, mais à l'origine desquelles il a pu être retrouvé un facteur traumatique, si minime soit-il.

Les résultats obtenus nous paraissent bons puisqu'ils nous ont permis de poursuivre la mobilisation de ces épaules.

LES ALGODYSTROPHIES REFLEXES :

Dans deux cas d'algodystrophie réflexe du membre inférieur, l'effet de la drogue nous a semblé peu net.

Ainsi de l'étude des observations et des résultats, nous pouvons conclure que l'ASSOCIATION PHENYLBUTAZONE - REGLISSE PEUT ETRE CONSIDEREE COMME AUSSI EFFICACE QUE LA PHENYLBUTAZONE SIMPLE QUANT A SES PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-ALGIQUES.

Il nous reste alors à envisager sa *tolérance générale* en insistant spécialement sur la *tolérance digestive.*

TOLERANCE GENERALE

Nous n'avons observé au cours de cette expérimentation *aucune modification hématologique*, malgré la répétition des examens sanguins, pas plus que de *manifestations cutanées, rénales* ou *œdémateuses*.

Tout au plus pouvons-nous mentionner dans deux cas l'apparition de *vertiges* que nous avons pu rattacher à des incidents généraux par suite de l'absence de tout contexte clinique en particulier digestif (observations 33 et 39).

Donc dans l'ensemble des cinquante et un cas observés, la *tolérance générale* est semblable à celle des séries précédentes traitées par de la Phénylbutazone simple.

TOLERANCE DIGESTIVE

Disons d'emblée que nous n'avons observé aucun *accident majeur*.

Dans trois observations (observations 34, 38 et 43), il a été noté l'apparition d'une pesanteur gastrique avec quelques brûlures, de caractère anodin de peu d'intensité, sans retentissement sur la fonction digestive, ne s'accompagnant pas de langue saburrale et sans douleur à la palpation abdominale.

Leur apparition précoce (premier jour dans un cas, huitième jour dans les deux autres cas), ainsi que leur caractère « de contact » dans deux cas ne nous autorisent pas à dire qu'ils ont partie liée avec la Phénylbutazone.

Il nous paraît qu'il faut les différencier de la gastrite toxique médicamenteuse de la Phénylbutazone qui survient après « imprégnation » de l'organisme et notamment de la paroi gastrique et non au moment où le comprimé se délite.

D'ailleurs, la poursuite pendant huit à dix jours de la drogue n'a amené aucune modification dans le sens d'une aggravation de ces incidents minimes.

L'arrêt de la médication a été suivi de leur disparition immédiate.

Dans un cas (observation 17) est apparue une colite spasmodique droite avec céphalée et constipation au huitième jour.

La médication fut continuée sans thérapeutique de la colite et tout rentra dans l'ordre au bout de huit jours.

Notons au passage que cette malade qui avait présenté dans les antécédents des brûlures gastriques apparaissant dans des circonstances imprécises, n'a pas vu apparaître de brûlures au cours de son traitement qui a duré une vingtaine de jours.

Dans cinq cas (observations 10, 11, 13, 17, 30) dans lesquels l'interrogatoire avait révélé des brûlures gastriques dans les antécédents (liées à une gastrite toxique éthylique pour les cas 10, 11, 30), l'administration de 300 mg par jour du produit n'a pas déterminé l'apparition des troubles digestifs.

Enfin, nous avons traité un malade atteint de spondylarthrite ankylosante ayant présenté dans ses antécédents un meloena discret avec 250 mg de Phénylbutazone simple par des doses à peu près équivalentes de PR22, ceci sous une surveillance stricte.

Ce malade a reçu 100 mg par jour pendant trente jours, puis 200 mg par jour pendant trente jours et tout en bénéficiant des effets anti-inflammatoires de la Phénylbutazone, a bien toléré sur le plan digestif le produit.

CONCLUSIONS

Nul ne met en doute l'extrême utilité thérapeutique de la Phénylbutazone, principalement en ce qui concerne les *Maladies Rhumatismales* et surtout la goutte.

Mais on ne saurait trop insister sur les dangers inhérents à cette thérapeutique, qui sont la contre-partie de son efficacité.

Le *risque gastrique* aussi important avec la Phénylbutazone qu'avec la corticothérapie peut être en partie jugulé par l'association du produit avec la Réglisse déglycyrrhizinisée.

L'étude de nos 51 observations montre l'efficacité de cette association qui ne diminue en rien le pouvoir de la Phénylbutazone et semble minimiser dans une large mesure, sans l'abolir toutefois, le danger gastrique de cette médication.

Vu : *Le Président de la thèse,*
BROUSSY.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 26 Mai 1961

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Travaux concernant les accidents digestifs de la Phénylbutazone

1. Aberlé L., Varga F. — Four cases of complications in Phénylbutazone-therapy — p. 449-51. *Orvosi Hetilap* (Budapest), 30 mars 1958.

2. Antreasian B., Roth Mi., Tavel Me. — Toxic hepatitis following the use of phenylbutazone : report of a fatal case, p. 761-5. *Journal of the Indiana State Medical Association* 51 (6) juin 1958.

3. Adelman F. P., Zaslow J. — Early formation of peptic ulcer with perforation following phenylbutazone ; a case report, p. 136-9, *Journal of the Albert Einstein Medical Center,* 4 (4) septembre 1956.

4. Arlet J., Vinel P. — Efficacité et tolérance des doses modérées de Butazolidine en Rhumatologie, *Rhumatologie,* n° 3, 1956, p. 110.

5. Aron E., Lefrein H. et Jobard P. — Ulcères expérimentaux dûs à la phénylbutazone ; considérations pathogéniques et thérapeutiques, *Arch. Mal. App. Dig.,* 45, p. 496-505, mai 1956.

6. Aron E., Arnaud R. et Jobard P. — Ulcères gastroduodénaux multiples avec perforation chez un malade traité par la phénylbutazone ; étude clinique et histologique, *Arch. Mal. App. Dig.,* 44, 453-459, avril 1955.

7. Babini G. — Contributo alla conoscenza della tossicita del fenilbutazone, p. 1207-8, *Minerva Med. Tor.*, 47 (83), 17 octobre 1956.

8. Ballerini et La Paglia S. — Lesions of gastro-intestinal tract due to phenylbutazone in rat., *Riv. Anat. Pat. e Onc.* II:XXVI-XXXV, mars 1956.

9. Ballerini G., La Paglia S. — Lesion dell'apparato gastroenterico, da intossicazione con fenilbutazone nel topino, p. XXVI-XXXV, *Rivista di Anatomia Patologica e di Oncologia, Padova* 11 (1), mars 1956.

10. Barczyck W., Roth G. — Studies on stomach tolerance of butazolidine, p. 170-2, *Medozinische*, n° 4, 25 janvier 1958.

11. Bellomo A., Fusco E. — Sull'azione del fenilbutazone sulla secrezione gastrica, p. 71-4, *Minerva Gastroenterologica, Torino*, 2 (2-3) avril-septembre 1956.

12. Bellomo A. et Fosco E. — Phenylbutazone effect on digestive system ; review of literature ; clinico-experimental study, *Arch. Ital. Mal. App. Diges.*, 21:333-355-55.

13. Belart W. — Examen des hémorragies dûes à la phénylbutazone, VIII[e] Congrès international du rhumatisme, Genève, 25 août 1953, n° 104.

14. Bocca C., Delore J. et Pupanat. — Perforation gastrique après 2 injections de phénylbutazone. *Arch. Mal. App. Dig.*, 44:247-8, fév. 1955.

15. Bonfils et Coll. — Genèse des lésions gastriques (ulcères, hémorragies), *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 71:114-124, février 11-18-1955.

16. Bonfils S., Hardouin J.-P., Richir C., Lambling A. — Lésions gastriques du rat blanc par administration de phénylbutazone ; étude de quelques facteurs de protection, *Thérapie*, Paris, 13 (3), 1958.

17. Bottigliono E., Sturani P. L. — III Changes induced in the digestive system and liver, P3-24, *Arch. di Patol. e Clin. Med.* (Bologna) 34 (1), 1957.

18. Brauch F. — Gastrointestinal complications occuring in modern antirheumatic treatment, *Med. Klin.* 54:1629, 39, 4 septembre 1959.

19. Bruck E., Fearnley Me, Meanock I. et Patley H. — Relation between toxic and therapeutic effects and blood level. *Lancet*, 1:225-228, 30 janvier 1954.

20. Camelin A., Siffre M., Petitjean R., Bernot J. — Perforation cœcale au cours d'un traitement cortisone-phénylbutazone, p. 273-6, *Bull. Soc. Mil. Fr.*, juin 1957.

21. Carmel P.-D. — The use of phenylbutazone in the presence of duodenal ulcer or duodenitis. *New-York J. Med.*, 60-2906-8, 15 septembre 1960.

22. Caroit M. — Incidents et accidents thérapeutiques avec la Phénylbutazone. *Semaine des Hôp. Paris*, 31:4134-35, 22 déc. 1955.

23. Castro F. P. (de) et Roimicher S. — Gastroduodenal complications from use of phenylbutazone antirheumatic drugs. *Arq Bras. Med.*, 46:103-108, mars-avril 1956.

24. Christensen E. — Peptic ulcer perforation after therapy. *Brit. Med. J.*, 2:916-917, 16 octobre 1954, Ugesk Laeger.

25. Coste F., Antoine B. et Rampon S. — Lésions de l'appareil digestif au cours du traitement du rhumatisme. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 71:100-114, 11-18 fév. 1955.

26. Coste F., Chevallier J. — Ictères dus à la Phénylbutazone. *Revue du Rhumatisme*, n° 3, p. 245, mars 1959.

27. David-Chaussé. — La Phénylbutazone : indications, résultats, accidents. *Journal de Médecine de Bordeaux*, janvier 1954.

28. Delaunay. — Inflammation et substances anti-inflammatoires. *Revue du Rhumatisme*, novembre 1955.

29. Dascalakis T., Papacharalambou N. et Chrysospathis P. — Hepatorenal lesions during phenylbutazone experimental ulcer in dog; protective effect of gastrointestinal extracts. *Arch. Mal. App. Dig.*, 45:116-125, janvier-février 1956.

30. Dudley-Hart, Johnson A. M. — Accidents hémorragiques de la Phénylbutazone. *The Lancet*, 20 septembre 1952.

31. *Empire Rhumatism* : Symposium sur la Phénylbutazone. *The Lancet*, 28 novembre 1953, 1145.

32. Escheverria Martinez E., Escheverria Vicente F. — Trastornos digestivos ocasionados por la fenilbutazone, p. 15-31, *Rev. Espa. Enfer. Ap. Dig.*, janvier 1958.

33. Faulong. — La Phénylbutazone dans le traitement des rhumatismes. *Revue du Rhumatisme*, avril 1954.

34. Fiorentino G., Pasqui E. — Ulcera gastrica da fenilbutazone, p. 986-94. *Giornale Italiano de Chirurgia*, septembre 1957.

35. Gaudin. — Contribution à l'étude de la Phénylbutazone, p. 25, *Revue du Rhumatisme*, n° 1, janvier 1956.

36. Gospodinoff A. — Ulcerogenic effect; later studies. *Policlinico Sez. Prat.*, 62:730-32, 30 mai 1955.

37. Gospodinoff A. — Ulcerative effect of phenylbutazone. *Policlinico Sez. Prat.*, 62:666-669, 16 mai 1955.

38. Gospodinoff A. — Influenza dell'ormono somatotropo sulla fenomenologia ulcerogena del fenilbutazone, p. 1713-6, *Policlinico Sez. Prat.*, 63 (48), 26 novembre 1958.

39. Gospodinoff A. — Contributo sperimentale allo studio del attivita ulcerogena di un nuovo sale del fenilbutazone, p. 128-31, *Gazetta Medica Italiana*, 116 (3), mars 1957.

40. Hillemand et coll. — Lésions de l'appareil digestif au cours d'un traitement par la Phénylbutazone. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 février 1955.

41. Hillemand P. et Cocovinis. — Pathogénie des hémorragies gastro-intestinales. Rapport préliminaire. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris.*, 71:512-14, 29 avril et 6 mai 1955.

42. Hillemand P., Cocovinis. — Troubles gastro-intestinaux dus à l'usage de la Phénylbutazone. *Arch. Mal. App. Dig.*, 45:313-335, avril 1956.

43. Kalliomaki J. L., Keyrilainen T. O., Gronroos M. — Phenylbutazone and stomach; experimental studies on the Shay rat, p. 446-51. *Annales Medecinæ Experimentalis et Biologiæ fenniæ*, 35 (4), 1957.

44. Kanoui F., Guyet P., Marteau J. — Essai d'une augmentation de la tolérance digestive de la Phénylbutazone au moyen du jus

de réglisse déglycirrhizinisé. Expérimentation chez le chat. *Rev. Méd. Franç.*, 41:347-50, septembre 1960.

45. Kelly Michael. — Effet d'un traitement prolongé à la Phénylbutazone. VIIIe Congrès international du rhumatisme. Genève, 25 août 1953, n° 95.

46. Kern F. Jr, Clark G. M., Lukens J. G. — Peptic ulceration occuring during therapy for rheumatoid arthritis, p. 25-33. *Gastroenterology* (Baltimore), 33 (1), juillet 1957.

47. Kirsner J. B. et Ford H. — On basal gastric secretion and production of gastro-intestinal ulceration in dogs. *Gastroenterology*, 29:18, 23 juillet 1955.

48. Kirsner J. B. et Ford H. — Studies on stimulation of gastric secretion and formation of peptic ulcer in man. *Gastroenterology*, 29:1, 17 juillet 1955.

49. Krainin. — Gastric ulcer with massive hemorrhage following use of phenylbutazone. Report of a case. *J. A. M. A.*, 152, 1-2-5-53, 31.

50. Kuzell W. C. et Schaffarzick R. W. — Phénylbutazone. *Bull. Rheumat. Dis.*, 3:23-24, novembre 1952.

51. Kuzell W. C., Schaffarzick R. W., Naugler W. E., Champlin B. M. — Phénylbutazone; effects of its administration for prolonged periods, p. 388-92, *New England J. M.*, 258 (9) 28 février 1957.

52. La Barre, Desmarez J. J. — A propos de l'action inhibitrice de la khelline dans l'ulcère gastro-duodénal expérimental provoqué par l'administration journalière de Phénylbutazone, p. 1806-7, *C. R. Soc. Biologie*, 150 (10), 1956.

53. Layani. — La Phénylbutazone dans le traitement à long terme des coxarthroses, p. 660, *Revue du rhumatisme*, nos 9-10, septembre-octobre 1956.

54. Leonard J. — Toxic effects of phenylbutazone. *British Med. J.*, 16 juin 1953.

55. Levrat M., Richard M. et Mornex R. — Ulcère gastro-duodénal; deux cas. *Arch. Mal. App. Dig.*, 44, 245-47, février 1955.

56. Levrat M., Bretter R., Romier H., Lambert R. — Révélation par la Phénylbutazone d'un terrain ulcéreux héréditaire latent, p. 600-604, *Arch. Mal. App. Dig. et des Mal. de la Nutrit.*, 47 (5), mai 1958.

57. Levrat M., Lambert R. — Ulcères médicamenteux chez le rat. I. La Phénylbutazone, p. 109-23. *Gastroenterologia*, 91 (2), 1959.

58. Marteau J. — Tentative de protection de la muqueuse gastrique contre les accidents de la Phénylbutazone par le suc de réglisse. Essais expérimentaux chez le rat. Thèse Paris, 2 juillet 1958. Dact. n° 793.

59. Mialaret J. et Edelmann G. — Hématémèse grave due à un ulcère simple de l'estomac après administration de Phénylbutazone *Mém. Acad. Chir.*, 81:764-66, 12-19 octobre 1955.

60. Moreau R., Cler R. et Perol R. — Hématémèse grave et prolongée au cours du traitement d'une lombalgie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 71:97-100, 11-18 février 1955.

61. Nassim J. R. and Pilkington T. — Toxic effects of phenylbutazoe, *British Med. J.*, 16 juin 1953, 1310.

62. Norpoth L. — Sind antirheumatische Präparate für den Mugen gefährlich ? p. 50-I, *Gastroenterologia*, Basel, 85 (1), 1956.

63. Perles L., Zara M. et Chimenes H. — Les accidents digestifs de la Phénylbutazone. *Revue du Rhumatisme*, n° 5, mai 1953, 419.

64. Piccoli P., Galli T. — Indagini sperimentali e comparative sull'attivita ulcerogenetica del fenilbutazone e del prednisone, p. 1909-24. *Giornale de Clinica Medica, Parma*, 39 (12), décembre 1958.

65. Poinso R., Monges H., Toci J. et Allegre S. — Perforation d'un ulcus gastrique latent après quatre injections de Phénylbutazone. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 70:693-694, 11-18 juin 1954.

66. Poinso R., Redon M., Allegre S. — Les accidents digestifs au cours du traitement par la Phénylbutazone, p. 711-6, *Marseille Médical*, septembre 1956.

67. Privitera A. — La vagotomia nell'ulcera gastroduedenale sperimentale da fenilbutazone, p. 306-14, *Riv. Gastroenter.*, novembre et décembre 1957.

68. Privitera A., Gulli G. — L'ulcera gastroduodenale sperimentale di fenilbutazone. *Rivista di Gastroenterologia,* novembre-décembre 1957.

69. Putte H. O. (Van de). — Symptoms of beginning gastric cancer following use of phenylbutazone. *Acta Gastro-Enterolog. Belg.*, 17:582-585, juin-juillet 1954.

70. Raffensperger E. C. — Multiple gastric ulcers occuring during phenylbutazone therapy. *J. A. M. A.*, 152, 2 mai 1953.

71. Raffensperger E. C. — Post-bulbar duodenal ulcer with hemorrhage occuring during butazolidin therapy, p. 939-42. *Gastroenterology,* Balt. 32 (5), mai 1957.

72. Ravault P. P., Maitrepierre J., Lambert R., Bourrat. — Hémorragies rectales et hématuries au cours d'un traitement par la Phénylbutazone. *Lyon Méd.*, 91:5, 10, 5 juillet 1959.

73. Rechenberg H. K. (Von). — Indicacoes e contra-indicacoes di fenilbutazone, p. 986-994, *Jornal do Medico,* 30 novembre 1957.

74. L'activité thérapeutique de la Phénylbutazone en rhumatologie. *Revue Médicale de Nancy,* I-15, janvier 1954, p. 34.

75. Rhys David H. et coll. — Traitement de la polyarthrite chronique par la Phénylbutazone. *British Méd. J.* 1952, 4799, 1392.

76. Saegesser F., Jannet E. — Les complications gastriques graves du traitement antirhumatismal, p. 172-5. *Therapeutische Umschau und Medizinische Bibliographie* (Bern), 15 (7), juillet 1958.

77. Schaposnik F., de Falco J. C. et Gutierrez A. — Levels of blood phenylbutazone in relations to oral, rectal and parenteral administration. *Prensa Méd. Argent.*, 43:357-60, 7 janvier 1956.

78. Schields W. C., Adamson N. E., Jr, Mac Gregor. — Peptic ulcer perforation following administration of phenylbutazone. *J. A. M. A.*, 152, 3 mai 1953.

79. Schuppli R. — On severe toxic effects in the prophylactic use of drugs. *Dermatologica,* Basel, 121:15-21, juillet-septembre 1960.

80. Bases expérimentales et cliniques des thérapeutiques anti-inflammatoires. *Semaine des Hôpitaux*, n° 16, p. 971, 4 avril 1958.

81. Les accidents hémorragiques des thérapeutiques antirhumatismales, *Semaine des Hôpitaux*, 18, 28 septembre 1959, p. 2594.

82. Seze (S. de), Levernieux. — Incidents et accidents de la Phénylbutazone. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 69, 1953, p. 389692.

83. Seze (S. de), Levernieux. — La Phénylbutazone injectable en rhumatologie. *La Presse Médicale*, 10 février 1954.

84. Siguier F., Zara, Perles L. et Chimenes. — Hémorragies digestives survenant au cours des traitements par la Phénylbutazone. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 69, 1953, p. 3248-253.

85. Siguier F., Zara M., Perles L. et Chimenes H. — Les accidents digestifs graves dus à la Phénylbutazone. *La Semaine des Hôp. de Paris*, 20 novembre 1953.

86. Sperling I. L. — Untoward effects of phenylbutazone, a reevaluation, p. 203-11. *Arthritis and Rheumatism*, 2 (3), juin 1959.

87. Stephens C. H. Jr, Yeoman E. — *J. A. M. A.*, vol. 150, n° 11-15-11-53.

88. Varro V., Csernay L., Javor T. — Experimental ulcer in dogs. *Gastroenterology*, 37:463, 7 octobre 1959.

89. Watt J., Wilson C. W. — The inhibiting effect of phenylbutazone on gastric secretion in the guinea pig., p. 618-2, *Journal of Physiology*, London, 137 (2), 11 juillet 1957.

90. Watt J., Wilson C. W. — Phenylbutazone and gastric ulceration in the guinea pig. The changes produced by phenylbutazone in the gastric secretion of the guinea pig. *Gastroenterology*, Balt., 37 (1), juillet 1959.

Travaux concernant la Réglisse et ses applications en pathologie digestive

1. Chiray M., Justin-Besançon L. et Debray C. — *Bull. Acad. Méd.* 1940, 123, p. 960.
2. Churchill T. et Van Wagoner F. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1931, 28, p. 581.
3. Gutmann R. et Kanoui F. — *Arch. Mal. Tub. Dig. Nutr.*, 1953, 42, p. 563.
4. Loewy G. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1939, 29, p. 415.
5. Morrison L. — *Amer. Journ. Dig. Dis.*, 1945, 12, p. 328.
6. Nasio J. — *Arch. Mal. App. Dog.*, 1945, 34, p. 300.
7. Nasio J. — *Rev. Gastro-Enterol.*, 1946, 13, p. 195.
8. Nasio J. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1952, 41, p. 889.
9. Nelemans-Stamperius J. et Nelemans F. — *Acta Physiol. Pharm. Neerl.*, 1950, 1, p. 198.
10. Nelemans-Stamperius J. et Nelemans F. — *Acta Physiol. Pharm. Neerl.*, 1950, 1, p. 212.
11. Revers F. — *Nederl. T. Geneeskde*, 1946, 90, p. 135; 92, p. 2968.
12. Revers F. — *Nederl. T. Geneeskde*, 1951, 95, 120.
13. Simonds J. — *Arch. Pathol.*, 1938, 26, p. 44.
14. Stalker L., Bollmann J. et Mann F. — *Arch. Surgery*, 1937, 35, p. 290.
15. Stalker L., Bollmann J. et Mann F. — *Amer. Journal Dig. Nutri.*, 1937, 3, p. 823.
16. Van Wagoner F. et Churchill T. — *Arch. of Pathol.*, 1932, 14, p. 860.
17. Vincent D. — *Thérapie*, 1951, 6, p. 448.
18. Vincent D. — *Thérapie*, 1952, 7, p. 337.
19. Vincent D. — *Rev. Phytothérapie*, 1951, 15, p. 115.
20. Vincent D. — *Thérapie*, 1954, 9, n° 1, p. 68.